Aus dem anatomischen Institute in Rostock.

Über
Regeneration peripherer Nerven.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der

medizinischen Fakultät der Universität Rostock

vorgelegt

von

Friedrich Karl Walter

aus **Grüssow.**

Rostock.

Rats- und Universitäts-Buchdruckerei von Adlers Erben, G. m. b. H.

1908.

Gedruckt mit Genehmigung der medizinischen Fakultät zu Rostock.

Referent: Professor Dr. Barfurth.

Auf dem Anatomenkongreß 1905 in Genf hat Herr Prof. Barfurth über eine Reihe von Experimenten berichtet, betreffend die Regeneration der peripheren Nerven, die ich auf seine Veranlassung im anatomischen Institut zu Rostock angestellt hatte.

Ich habe seitdem weiter über diese Frage gearbeitet und will im Folgenden eine zusammenhängende Darstellung meiner Untersuchungen geben.

Im Anschluß an die Betheschen Untersuchungen versuchte ich ein Stück eines peripheren Nerven (es wurde ausschließlich der Ischiadicus verwandt) dauernd von seinem Zentrum zu trennen und verfolgte dabei die Veränderungen, die sich an ihm zeigten.

Die Isolierung wurde auf verschiedene Weise zu erreichen gesucht. Einmal durch einfache Exzision eines mehr oder weniger langen Stückes aus der Kontinuität des Nerven; dann durch wiederholte Resektion des zentralen Stumpfes und Vernähung desselben in einen Muskel. Der Versuch, den peripheren Stumpf durch eine darüber gesteckte Federpose zu isolieren, mißlang, da dieselbe jedesmal unter Entzündungserscheinungen wieder ausgestoßen wurde.

Als Versuchstiere dienten Hunde, Katzen, Frösche und Axolotl.

Bei zwei Axolotln und drei Katzen konnten Verbindungen zwischen dem zentralen und peripheren Stumpf nachgewiesen werden, und zwar bei den ersteren durch Wiederkehr der Sensibilität und Motilität; bei letzteren bewirkte Reizung des zentralen Stumpfes Zuckung in den von dem peripheren Stück innervierten Muskeln, und es zeigten sich dementsprechend bei der Präparation feine Anastomosen zwischen beiden Stümpfen. Diese Versuche sind deshalb für unsern Zweck nicht zu verwenden.

In 4 Fällen (zwei Katzen und zwei ausgewachsenen Fröschen) fanden sich bei der histologischen Untersuchung des peripheren Stückes nur Bandfasern, was aber insofern nicht beweiskräftig ist, als die Tiere zu kurze Zeit nach der ersten Operation am Leben blieben, da sie wegen interkurrenter Krankheiten getötet werden mußten. Die beiden Frösche lebten 49 resp. 18 Tage. Die Isolierung des peripheren Stückes war durch Exzision eines ca. $1^1/_2$ cm langen Stückes und Vernähung des peripheren Endes nach unten zu erreichen gesucht. Die Katzen waren bei der ersten Operation ca. 6 resp. 4 Wochen alt und wurden 48 resp. 30 Tage nach derselben getötet. Bei ihnen wurde ebenfalls ein Stück aus dem Ischiadicus exzidiert und dann eine Federhülse über den peripheren Stumpf gebunden, die jedoch — mit Ausnahme bei der zweiten Katze — unter Entzündungserscheinungen wieder ausgestoßen wurde. Bei der zweiten Katze heilte die

Wunde allerdings äußerlich, ohne daß die Hülse ausgestoßen war. Da sich das Tier jedoch schlecht entwickelte und wir ihr Absterben befürchteten, wurde es 4 Wochen post operationem getötet. Bei der Sektion fand sich nun der periphere Stumpf mit der Hülse frei in einem abgekapselten Abszeß liegend, wodurch natürlich jede Verbindung desselben mit dem umgebenden Gewebe ausgeschlossen war. Die histologische Untersuchung ergab, wie schon gesagt, Bandfasern in allen Entwicklungsstadien, die sich also sicher ohne jeden Einfluß des Zentralnervensystems aus den Schwannschen Zellen gebildet hatten.

In 4 Versuchen schließlich fanden sich in dem peripheren von seinem Zentrum abgetrennten Nervenstumpf neben Bandfasern mehr oder weniger zahlreiche vollkommen ausgebildete Markfasern. Die Versuche sind folgende:

Versuch 1. Axolotl.

16. Juli 1904. Ein 3—4 mm langes Stück wird aus dem Ischiadicus reseziert. Die operierte Extremität ist unbeweglich, und die Beweglichkeit kehrt bis zum Abschluß des Versuches, bei welchem das Glied amputiert wird, nicht wieder. Die Extremität verkümmert im Laufe des Versuches etwas. Beim Schwimmen steht sie absolut ruhig, und es finden keine sichtbaren Muskelkontraktionen in ihr statt. 70 Tage darauf wird das Bein amputiert.

Das periphere Stück des Ischiadicus zeigt zahlreiche Fasern mit teils fertig gebildeten, teils in Bildung begriffenen Markfasern, daneben viele Bandfasern.

Versuch 2. Junger, einjähriger Frosch.

16. Juli 1904. Aus dem Ischiadicus wird ein 1 cm langes Stück reseziert.

Nach 53 Tagen ist die Extremität noch ohne Sensibilität und Motilität.

Die histologische Untersuchung des peripheren Nervenstumpfes zeigt reichliche Markscheidenbildung neben Bandfasern.

Versuch 3. Hund, ca. 5 Wochen alt.

21. Oktober 1904. Aus dem rechten N. peronacus wird ein ca. 2 cm langes Stück reseziert, und der zentrale Stumpf nach oben in ein anderes Muskelfach vernäht. Das proximale Ende des peripheren Stumpfes bleibt an seiner Stelle liegen.

69 Tage später wird nach Freilegung von dem zentralen Stumpf, der in mehrere feine Spitzen ausstrahlt, noch ein ca. 2 cm langes Stück reseziert.

64 Tage nach der zweiten Operation wird das zentrale Nervenstück freigelegt. Elektrische Reizung desselben und seine Durchschneidung lösen keine Zuckung in der vom Peronaeus innervierten Muskulatur des Unterschenkels aus. Der Stumpf zeigt wieder strahlenförmige Ausläufer. Eine Reizung des peripheren Stumpfes mußte unterbleiben, da er am lebenden Objekt nicht aufzufinden war.

Die ganze Extremität wird amputiert und dann der ganze Nerv freigelegt. Es zeigt sich, daß die makroskopisch sichtbaren Enden des zentralen und peripheren Stumpfes über 5 cm voneinander entfernt

sind. (Die große Entfernung erklärt sich wohl durch Zurückschnurren nach der Durchschneidung).

Die histologische Untersuchung des peripheren Stumpfes ergibt reichliche Fasern mit segmentaler Markscheidenbildung neben Bandfasern.

Versuch 4. Hund, ca. 5 Wochen alt.

21. Oktober 1904. Es wird aus dem N. ischiadicus dexter ein 2 cm langes Stück exzidiert, und der zentrale Stumpf nach oben in einen Muskel vernäht.

84 Tage darauf wird vom zentralen Stumpf wieder ein ca. 2 cm langes Stück exzidiert.

49 Tage nach der zweiten Operation wird der Nerv freigelegt. Der periphere Stumpf ist etwas nach hinten verlagert und strahlt mit mehreren feinen Spitzen nach dem Tuber ischii aus. Der zentrale Stumpf liegt nach oben und vorne vom Tuber ischii. Beide Stümpfe sind etwa 2—3 cm von einander entfernt.

Elektrische Reizung des zentralen Stumpfes gibt keine Zuckung in den Muskeln des Oberschenkels. Dagegen wird diese leicht erzeugt durch Reizung des peripheren Stumpfes. Die Muskeln des Unterschenkels zucken auch hierbei nicht, da wahrscheinlich die Nervenregeneration noch nicht weit genug peripherwärts vorgeschritten ist. (cf. Fig. 2, p. 166. Verh. der anat. Ges. in Genf 1905).

Histologischer Befund: Fast alle Fasern des peripheren Stumpfes haben vollständige Markscheiden. Nur verhältnismäßig wenige Bandfasern sind noch vorhanden.

Diese Befunde deuteten wir im Sinne der autogenen Regeneration von Bethe, welche besagt, daß bei jungen Tieren periphere Nerven nach Abtrennung vom Zentralnervensystem und darauffolgender dauernder Isolierung fähig sind, aus sich selbst heraus ohne Einfluß vom Zentralnervensystem anatomisch und physiologisch vollkommen ausgebildete, markhaltige Nervenfasern zu regenerieren. Besonders gegen die beiden letzten Versuche kann der Einwand, den Langley und Anderson gegen jede solche Deutung erhoben haben, jedenfalls nur in beschränktem Maße gemacht werden. Diese Autoren behaupten nämlich, daß jede neugebildete Markfaser im peripheren Stumpf auf eine Verbindung mit dem Zentralnervensystem zurückzuführen ist, und daß ihre Zahlen daher einander genau proportional seien. Sie fanden in ihren Experimenten, daß, wenn sie bei einer zweiten Operation den zentralen Stumpf und außerdem alles Gewebe, welches den peripheren Stumpf umgab, durchschnitten hatten, sich in dem letzteren außer Bandfasern nur in Degeneration begriffene Markfasern fanden, aber keine unversehrten. Nun haben wir zwar das den peripheren Stumpf umgebende Gewebe nicht wieder durchschnitten, so daß also Haut- und Muskeläste wohl eine Verbindung mit dem peripheren Stumpf eingehen konnten, dagegen mußten sich etwaige Verwachsungen mit dem zugehörigen, zentralen Stumpf durch in Degeneration begriffene Markfasern des peripheren Stückes dokumentieren, was nicht der Fall war; denn nach den vorliegenden Erfahrungen bei

Säugetieren dieses Alters, hätte die Zeit von 49 resp. 60 Tagen nicht genügt, um zunächst Degeneration und dann wieder Regeneration zu ermöglichen. So fanden z. B. Langley und Anderson in einem Versuch 42 Tage nach der zweiten Operation noch keine gesunden, sondern nur in Degeneration begriffene Fasern. Die große Zahl der regenerierten Fasern, in unsern Versuchen 3 und 4, läßt sich also bei Verneinung der autogenen Regeneration nur durch die Annahme erklären, daß zahlreiche Fasern aus andern, durch die erste Operation gesetzten und durch die zweite nicht wieder tangierten zentralen Stümpfen von Haut- und Muskelnerven ihren Weg zu dem peripheren Stück des Ischiadicus gefunden haben. Immerhin erschien uns auch dies sehr unwahrscheinlich, da die zweite Operation nur in geringer Entfernung von dem peripheren Stumpf stattfand, und deshalb sicher der größte Teil der bei der ersten Operation verletzten Nervenstämme, auch diesmal wieder in das Operationsgebiet fallen und durchschnitten werden mußte.

Wenn ich von meinen späteren Versuchen an Axolotln einen Schluß auf die Regeneration bei Hunden machen darf, dann möchte ich allerdings annehmen, daß diese damals unwahrscheinlich erscheinende Annahme die richtigere ist. Nun betont aber Bethe in seiner neusten Arbeit immer wieder, daß seine positiven Regenerationsversuche ausschließlich an jungen Hunden angestellt seien, weshalb er diesen Tieren einen besonders hohen Grad von Regenerationsvermögen

zuschreibt, und daß er negative Befunde an andern Tierspezies nicht als beweisend ansehen könne. Wir müssen es deshalb in suspenso lassen, inwieweit unsre gleich zu besprechenden Versuche an Axolotln einen Schluß auf andere Tierspezies zulassen, zumal sie zu einem prinzipiellen Widerspruch gegen die autogene Regeneration nicht geführt haben. Denn an der Bedeutung der Schwannschen Zellen als Neurblasten glaube ich festhalten zu müssen, ohne aber dabei einen Einfluß der zentralen Ganglienzelle für die Differenzierung der Fibrillen und des Markes leugnen zu können.

Um die von Langley und Anderson gemachten Einwände zu entkräften, haben einige Autoren sehr eingreifende Operationen gemacht.

So hat Raimann das ganze Lumbalmark und die zugehörigen Ganglien der einen Seite bei Hunden exstirpiert; dabei aber in einem Fall doch markhaltige Fasern im peripheren Ischiadicusstumpf gefunden. Nach seinen eigenen Angaben fand sich aber bei der Sektion, daß die Entfernung der Ganglien keine vollständige gewesen war.

Man wird hier also wohl mit Recht den Einwand machen können, daß die regenerierten Fasern mit diesen Verbindungen gehabt haben. Für die Richtigkeit dieser Annahme spricht, daß bei der sorgfältigen Nachprüfung dieser Methode durch Lugaro keine regenerierten Markfasern im Ischiadicus gefunden wurden. Obwohl diese Methode prinzipiell eine völlige Isolierung der Nerven der betreffenden Extremität garantiert, so

muß man doch sagen, worauf auch schon Bethe hinweist, daß der Eingriff ein zu schwerer und das ganze Wachstum der Extremität zu sehr beeinflussender ist, also daß das Ausbleiben einer autogenen Regeneration hierbei die absolute Unmöglichkeit derselben dartun könnte. Denn daß tatsächlich das Zentralnervensystem einen Einfluß auf die Regeneration von Geweben und Organen hat, zeigen die Untersuchungen von Rubin, der auf Veranlassung von Barfurth bei Axolotl die vordere Extremität ihrer ganzen Innervation beraubte, indem er die sämtlichen Nerven der Achselhöhle durchtrennte und dann einen Teil des Beines amputierte. Die Regeneration setzte zwar ohne Verzögerung ein, doch blieb das Regenerat später in seiner Ausbildung gegenüber der anderen Seite mit normaler Innervation zurück. Ganz ähnliche Ergebnisse zeitigten auch die Wolffschen Versuche, der erst amputierte und dann den Einfluß des Zentralnervensystems ausschaltete.

Aber auch von anderer Seite ist die autogene Regeneration bestritten worden.

Münzer, der die Betheschen Versuche wiederholte, — also Resektion eines Stückes des Ischiadicus und Vernähung des zentralen Stumpfes nach oben an den zugehörigen Stamm oder in ein andres Muskelfach — konnte in einem Teil seiner Fälle sichtbare Verwachsungen zwischen beiden Schnittenden nachweisen; in einem Teil konnte der Nachweis erst durch die histologische Untersuchung erbracht werden, und in den übrigen Versuchen fanden sich keine regenerierten Markfasern im peripheren Teil.

Zu demselben Ergebnis gelangten Mott, Halliburton und Edmunds bei ihren Untersuchungen. Desgleichen fanden Head und Ham in dem isolierten peripheren Nervenstück immer nur Bandfasern. Marinesco, der sich nach seinen ersten Versuchen für eine autogene Nervenregeneration ausgesprochen hatte, modifizierte später seine Ansicht, nachdem er mit Minea neue Experimente anstellte und dabei die Cajalsche Färbemethode anwandte. Er fand nun, daß die im peripheren Stück auftretenden Markfasern immer vom zentralen Stumpf auswüchsen.

Ausschließlich auf die durch die Silbermethode hergestellten Präparate gestützt, wenden sich Cajal und Peroncito gegen die Möglichkeit einer autogenen Regeneration. Schon vom zweiten Tage an nach der Resektion eines Nervenstückes konnten sie das Auswachsen von Nervenfasern vom zentralen Stumpf aus konstatieren, die dann je nach den sich ihnen entgegenstellenden Hindernissen nach kürzerer oder längerer Zeit — oft erst auf Umwegen — die zwischen beiden Schnittenden befindliche Strecke durchkreuzend den peripheren Stumpf erreichten und hier teils in teils zwischen den Bandfasern weiter wuchsen. Wir können in dieser von allen anerkannten Tatsache mit Bethe jedoch an sich keinen Beweis gegen das Vorkommen einer autogenen Entstehung von Nervenfasern sehen, da ja sehr wohl beide Prozesse nebeneinander vorkommen könnten, zumal da diese Autoren nach Ansicht Bethes die Dauer ihrer Experimente nicht lange genug ausgedehnt haben, um die letztere Möglichkeit aus-

zuschließen. Im wesentlichen bestätigt wurden die Betheschen Versuchen durch von Gehuchten, Lapinski, Margulièes, Modena und, wie schon erwähnt, von Raimann. Besonders der zweite der angeführten Autoren arbeitete mit einem sehr großen Material. Er kommt zu dem Schluß, daß die autogene Regeneration eine unvollständige bleibt, insofern nämlich die Fibrillen, Markscheiden und Schwannschen Scheiden in ihrer Entwickelung auf einem embryonalen Zustand stehen bleiben. Er sieht also in den Bandfasern direkte Vorstadien der ausgebildeten Markfasern, welche Ansicht auch Margulièes und Modena vertreten.

Bethe selbst hat neuerdings seine alten Versuche wiederholt und ist zu denselben Ergebnissen wie früher gekommen. Er ist dabei vor allem bemüht gewesen, den gegen seine früheren Experimente gemachten Einwänden betreffend die vollkommene Isolierung des peripheren Nervenstückes zu begegnen. Für den Nachweis der Isolierung bedient er sich dreier Methoden, nämlich 1. des histologischen Nachweises, daß keine Markfasern aus der Schnittfläche des peripheren Nervenstumpfes heraus zu verfolgen sind, 2. des Reizversuches, wobei Reizung aller außerhalb des peripheren Stumpfes liegenden Nerven keine Zuckung in den von demselben innervierten Muskeln auslösen darf, und 3. der wiederholten Durchschneidung aller in Betracht kommenden zentralen Stümpfe, was bei etwaigen Verbindungen mit dem peripheren Stumpf zu Degenerationserscheinungen in ihm führen muß.

Diese letzte Methode wurde von mir bei meinen

weiter unten mitzuteilenden Versuchen an Axolotln ebenfalls angewandt. Bethes Versuche an jungen Hunden, die mit allen Kautelen angestellt wurden, und bei welchen sich trotzdem intakte Nervenfasern im peripheren Stumpfe fanden, sprechen für eine autogene Nervenregeneration. Bei meinen Versuchen an Axolotln ist es in dem isolierten peripheren Stumpf zwar zur Bildung von Bandfasern, aber nicht bis zur Fibrillen- und Markbildung gekommen. Meine neue Versuchsreihe erstreckt sich über den Zeitraum vom 15. bis 141. Tag post primam operationem, also eine Zeit, die wohl auch für eine vollständige autogene Regeneration bei Axolotln hinreichen müßte.

Die Anordnung des Versuches war in allen Fällen dieselbe und entsprang der oben angeführten Anschauung über den Nachweis der Isolierung eines Nervenstückes.

Bei der ersten Operation wurde der N. ischiadicus des in einer 5% Ätherlösung (nach den Angaben Rubins) narkotisierten Axolotls durch einen Hautschnitt im unteren Teil des obern Femur-Drittels freigelegt und nach möglichst weitem Hervorziehen von beiden Seiten her ein Stück von 3—5 mm exzidiert unter möglichster Schonung der Gefäße. (In Versuch 6 der Tabelle wurde die Femoralis verletzt, wie angegeben; doch stand die Blutung nach kurzer Zeit wieder, ohne daß sich außer einem in zwei Tagen vorübergehendem Ödem der ganzen Extremität eine schädliche Folge bemerkbar machte. Zwei Fälle, in denen sich nach der Operation eine Entzündung der Extremität einstellte, und der Fuß wegen eingetretener Gangrän

amputiert werden mußte, sind nicht in die Tabelle mit aufgenommen.)

Um nun eine Wiedervereinigung von irgend welchen durch diese erste Operation gesetzten zentralen Stümpfe mit dem isolierten Stück zu verhindern, wurde in verschieden langen Pausen das ganze gebildete Narbengewebe, welches sich von dem normalen unverletzten Gewebe der Umgebung leicht unterscheiden läßt, wieder durchschnitten (bis 6 mal). Um hierbei ganz sicher zu gehen, war ich manchmal gezwungen, bei der Durchtrennung stellenweise bis auf das Femur vorzugehen. Dabei ließen sich dann Blutungen nicht völlig vermeiden. doch waren dieselben nie so stark, daß die Tiere darnach irgend welche bedenkliche Reaktion gezeigt hätten. Von einer elektrischen Reizung mußte von vornherein abgesehen werden, einmal wegen der Kleinheit des Objekts und dann wegen der Schwierigkeit, die Nervenstümpfe an dem lebenden Tier in dem Narbengewebe aufzufinden.

Bemerkt sei noch, daß die auf die Nervenresektion folgenden Operationen immer möglichst hoch vorgenommen wurden, um nicht etwa den peripheren Stumpf wieder zu verletzen und so eine Regeneration zu verhindern.

Durch diese Versuchsanordnung glaube ich mit Sicherheit eine Wiedervereinigung des peripheren Stumpfes auf irgend einem Wege mit dem Zentralnervensystem verhindert zu haben, ohne dabei das Regenerationsvermögen der Extremität allzusehr zu schädigen.

Ich gebe im Folgenden eine Tabelle über die in der angegebenen Weise angestellten Versuche:

Versuchs-Nummer	1. Operat.	2. Operat.	3. Operat.	4. Operat.	5. Operat.	6. Operat.	7. Operat.	8. Operat.	Dauer des Versuchs in Tagen	Bemerkungen
	Tage später als die vorhergehende									
1	12. XII. 06.	15 (Amp.)							15	
2	13. III. 06.	15	2 (Amp.)						17	
3	12. XII. 06.	15	17	1 (Amp.)					32	
4	13. III. 06.	15	20	1 (Amp.)					36	
5	12. XII. 06.	15	29	7 (Amp.)					51	
6	25. I. 07.	31	17	4 (Amp.)					52	Femoralis durchschnitten
7	12. I. 05.	15	19	20	2 (Amp.)				56	
8	20. XII. 06.	17	19	9	12	8 (Amp.)			65	
9	21. IX. 05.	15	31	21	3 (Amp.)				70	
10	12. XII. 06.	16	19	21	24 (Amp.)				80	
11	12. XII. 06.	15	42	18	21 (Amp.)				96	
12	12. XII. 06.	15	31	24	22	4 (Amp.)			96	
13	12. I. 06.	15	18	20	12	30	18	17 (Amp.)	130	Versuch am Pl. brachial
14	28. X. 06.	31	105	5 (Amp.)					141	

Nach Amputation wurde sofort in 0,25 % Osmiumsäure fixiert und zwar die ganze Extremität, nachdem die Haut auf der Seite des Nerven der Länge nach durchschnitten und der Nerv selbst nach Möglichkeit freigelegt war. Die völlige Auspräparierung desselben geschah erst nach der Fixierung.

Das Resultat war ein vollkommen einheitliches. Bei keinem der 14 Fälle fanden sich in dem peripheren Stück intakte, regenerierte Markfasern, sondern nur Bandfasern, und allein im letzten Versuch einige Markträmmer, die nach 141 Tagen natürlich nicht mehr von der ersten Operation herstammten, sondern von der dritten. Offenbar waren während der Dauer von 105 Tagen, die zwischen der 2. und 3. Durchschneidung lag, einige Verbindungen mit zentralen Fasern gebildet, die dann wieder durchschnitten waren.

Ein Fall, den wir ebenfalls nicht mit in die Tabelle aufgenommen haben wegen seiner Besonderheit, ist folgender: Bei einem Axolotl wurde eine einfache Nervendurchschneidung an einer regenerierten Extremität gemacht (5. V. 06), ohne daß bis zur Amputation (269 Tage später) noch eine Nachoperation vorgenommen wurde. Merkwürdiger Weise fanden sich auch hier keine regenerierten Fasern. Ob dies Zufall ist, indem hier ausnahmsweise keine Verbindungen zwischen zentralem und peripherem Stumpf eingetreten sind, oder ob es auf das regenerierte Glied zurückzuführen ist, konnten wir nicht feststellen.

Wir kommen jetzt zu der Bedeutung der Bandfasern.

Daß dieselben sich aus den Schwannschen Zellen ohne Einwirkung des Zentralorgans bilden, ist wohl feststehende Tatsache. Ihre Bildung geht bekanntlich in der Weise vor sich, daß mit dem Zerfall des Achsenzylinders und der Markscheiden zugleich eine Vermehrung der Schwannschen Kerne einsetzt. Je mehr die Trümmer der alten Fasern verschwinden, desto deutlicher treten diese Kerne hervor, so daß wir schließlich Fasern sehen, die außer einigen Markresten aus mehr oder weniger nahe aneinanderliegenden und durch dünne Brücken miteinander verbundenen Kernen bestehen. Die Brücken halten wir für die alten, ihres Inhalts beraubten, und daher kollabierten Schwannschen Scheiden. Sind die Marktrümmer völlig verschwunden, so haben wir die Büngnerschen Bandfasern vor uns. Die Anschwellungen an den Kernen gleichen sich allmählich durch Vermehrung des Zellprotoplasmas, welches die zwischen ihnen liegenden Strecken ausfüllt, wieder aus. Geht das Dickenwachstum der Fasern über den queren Durchmesser der Kerne hinaus, dann beginnen diese ihre zentrale Lage aufzugeben und sich an die Peripherie zu legen. An den Fasern tritt dann öfter (wir haben dies besonders bei Hunden und Katzen gesehen) eine mehr oder weniger deutliche Scheidung in einen zentralen Zylinder und einen ihn umgebenden Mantel auf — axiales Bandfaserstadium von Bethe. Man hat oft den Eindruck, daß die Bandfasern eine fibrilläre Struktur zeigen. Doch habe ich mich vergeblich bemüht, in den Bandfasern des dauernd vom Zentrum

getrennten peripheren Stückes deutliche, isolierte Fibrillen nachzuweisen, obwohl ich solche in den vom Zentrum auswachsenden, noch völlig markfreien Fasern darstellen konnte.

Das axiale Bandfaserstadium möchte ich für die höchste Entwicklungsstufe halten, die das periphere Nervenstück ohne jeden Einfluß des Zentrums erreichen kann. Tritt jetzt keine Verbindung mit ihm ein, so beginnen die Fasern zu degenerieren. Diese chronische Degeneration zeigt sich daran, daß die Fasern allmählich wieder dünner werden. Auffallend ist ihr Verhalten gegenüber Färbemitteln (ich benutzte Hämatoxylin nach Hansen). Während nämlich die Färbbarkeit des Faserprotoplasmas erheblich abnimmt, steigert sich die der Kerne, die letzteren verlieren ihre grobe Körnelung mehr und mehr und zeigen schließlich nur noch eine ganz dichte, feine Granulierung.

Bereits Langley und Anderson haben auf diese Degeneration der Bandfasern aufmerksam gemacht. Sie versuchten mit Methylenblau zu färben, aber auch ohne Erfolg. Ein völliger Schwund der Fasern scheint jedoch nicht einzutreten, wenigstens fanden Head und Ham noch nach $2^1/_2$ Jahren spindelförmige Fasern. Diese Autoren geben zugleich an, daß, wenn man in diesem Stadium wieder eine Verbindung mit dem zentralen Stumpf herbeiführt, sie sich wieder zu normalen Bandfasern umbilden. Bethe untersuchte das Verhalten der Bandfasern des peripheren Stumpfes nach erneuter proximaler Verletzung und konnte dabei unterhalb der Läsionsstelle eine deutliche Ver-

mehrung und Verkürzung der Schwannschen Kerne neben einem Aufquellen der Fasern zuweilen sogar mit scheinbarem Körnigwerden des Plasmas konstatieren.

Was nun die Bedeutung der Bandfasern für die Nervenregeneration anbetrifft, so gehen die Ansichten darüber sehr weit auseinander. Während einige in ihnen die direkten Vorstadien der Nervenfasern erblicken und damit ihre Bildner, die Schwannschen Zellen, zu Neuroblasten erheben, haben sie nach Ansicht anderer für die Genese und Regeneration nur eine untergeordnete Bedeutung. Solange man sie für masodermale Gebilde hielt, war dies schon für die meisten — und auch wohl mit Recht — Grund genug, ihnen eine wichtige Rolle für die Nervenfaser überhaupt abzusprechen. In diesem Punkt ist aber grade in den letzten Jahren ein Umschwung eingetreten; denn es kann wohl jetzt als feststehende Tatsache angesehen werden, daß sie Abkömmlinge des Ektoderms sind. Wenn manche Autoren nun schon hieraus einen Schluß auf ihre Bedeutung für die Nervenentwickelung und Regeneration zu machen geneigt waren, so müssen doch, worauf besonders Lenhossék auf dem Anatomenkongreß 1905 gelegentlich des Vortrags von Kohn „Über die Entwickelung des peripheren Nervensystems“ aufmerksam gemacht hat, diese beiden Fragen streng von einander geschieden werden.

Wir müssen uns hier auf die Regenerationsfrage beschränken, da einerseits die Histogenese des peripheren Nervensystems ebenfalls noch ein sehr umstrittenes Gebiet der Entwicklungsgeschichte darstellt, andrerseits

aber ein Schluß von hier auf die Regeneration immer nur eine beschränkte Gültigkeit beanspruchen könnte.

Nach Cajal würde die Bedeutung der Schwannschen Zellen für die Regeneration leicht verständlich sein, wenn man annimmt: 1. daß diese Zellen als Phagozyten die übrig gebliebenen Massen der degenerierten Fasern, das caput mortuum derselben, zerstören und fortschaffen, 2. daß sie die orientierenden Nervenscheiden herstellen, deren Hauptzweck eine Sekretion einer chemotaktisch wirkenden Substanz sein würde, welche die Fähigkeit hätte, die jungen herumirrenden Achsenzylinder anzuziehen, 3. endlich, daß sie, wie die Sertolischen Zellen der Samenröhrchen auch zur Ernährung und damit zur Ermöglichung des Wachstums der Nervenfasern dienen, welche in die Protoplasmahüllen eingedrungen sind (parvenues dans les étuis protoplasmatiques) [zitiert nach d. Ref. im Jahresb. über Fortschr. d. Anat. u. Entwicklg. Bd. II, Abt. I.] Was den ersten Punkt anbetrifft, so haben wir bei Axolotln verschiedentlich Bilder beobachtet, wo teils an der Wand teils im Innern des im Zentrum der Nerven gelegenen Gefäßes lymphozytäre Elemente zu sehen waren, die offenbar als Phagocyten beim Abbau der alten Fasern dienten, daß aber auch die Schwannschen Zellen hierbei als Phagocyten tätig waren, haben wir nicht sehen können. Marinesco und Minea bestreiten die Angaben Cajals direkt und behaupten, daß die Trümmer der alten Fasern nur durch Zellen vaskulären Ursprungs fortgeschafft würden. Eine Einigung über diese Frage ist bis jetzt noch nicht erzielt.

Daß die Bandfasern für die Wachstumsrichtung des sich regenerierenden Nerven eine Bedeutung haben, ist wohl sicher, ob aber in der Weise, wie mit Cajal auch Marinesco und Minea annehmen, daß die Schwannschen Zellen chemotaktisch auf die Fasern des zentralen Stumpfes wirken, weshalb sie sie als „cellules apotrophiques“ bezeichnen, erscheint uns zweifelhaft. Cajal begründet seine Ansicht damit, daß die vom zentralen Stumpf auswachsenden Fasern in den ersten 4 Tagen unregelmäßig durcheinanderlaufen und erst, wenn im peripheren Stück die Bildung der Bandfasern begonnen hat, eine parallele Anordnung in der Richtung auf diese hin zeigen. Nun gibt aber Cajal selbst Abbildungen, wo die jungen „Axonen“ direkt vor dem Eintritt in den peripheren Stumpf, wo doch der Chemotropismus am stärksten wirken müßte, noch rechtwinklige Abbiegungen machen — ganz ähnlich wie beim Austritt aus dem zentralen Stumpf — und in eine entfernte Bandfaser eintreten (cf. Anat. Anz. Bd. 30, Heft 5, p. 121, Fig. 4). Die Anschauung Cajals hat ferner zur Voraussetzung, daß der Beginn der Vermehrung der Schwannschen Kerne, wovon doch die Bildung der chemotaktischen Substanz abhängen soll — denn ausgebildete Bandfasern sind auch am 4. Tage nach der Operation noch lange nicht vorhanden — erst später beginnt als die Neubildung der jungen Fasern am zentralen Stumpf. So sagt er denn auch, daß lange bevor die sonstigen Erscheinungen der Regeneration, wie Wucherung der Schwannschen Kerne usw. eintreten, wir massenhaft junge Axonen

aus dem zentralen Stumpf auswachsen sehen. Dabei gibt er als Beginn der Axonenbildung den zweiten Tag post operationem an. Nun hat aber Ströbe ebenfalls bereits am zweiten Tage eine Vermehrung der Schwannschen Kerne konstatieren können, v. Büngner allerdings erst am dritten Tag. Wir selbst haben bei einer erwachsenen Katze am vierten Tag — den frühesten Fall, den wir daraufhin untersuchten — schon reichliche Kernvermehrung gefunden. Cajal selbst hat in der erwähnten Arbeit in seinen Abbildungen einen großen Teil der Endkolben vom dritten Tag schon mit Zellen umgeben dargestellt, die man nach den Bildern (zf. Fig. 3 d. Arbeit) offenbar für Schwannsche Zellen ansehen muß. Poscharisky, der grade mit der Cajalschen Silbermethode sehr viel arbeitete, kommt zu dem Ergebnis, daß die ersten positiven Erscheinungen der Regeneration die Vermehrung der Schwannschen Kerne und ihres Plasmas sein, und daß die Neubildung der Fibrillen resp. Achsenzylinder erst später einsetzen. Diese angeführten Beobachtungen gelten für den zentralen Stumpf. Wenn Cajal nun, wofür bis jetzt ein Beweis nicht vorliegt, nicht annimmt, daß die Vermehrung der Schwannschen Zellen im peripheren Stück später einsetzt als im zentralen, dann hat er unsres Erachtens auch nicht die Berechtigung, die unregelmäßige Anordnung der jungen Axonen in den ersten 4 Tagen auf die Abwesenheit von chemotaktischer Substanz im peripheren Stück zu schieben. Andererseits ist aber, die Richtigkeit seiner Hypothese vorausgesetzt, nicht erklärlich, wie die jungen Axonen, sobald sie das periphere Stück

erreicht haben ganz ähnlichen Verlauf zeigen wie am Anfang.

Unseres Erachtens gibt Bethe für das Verhalten der Verlaufsrichtung der jungen Fasern eine genügende und durch seine Beobachtungen hinreichend begründete Erklärung. Er konnte nämlich nachweisen, daß die primäre Verbindung zwischen zwei Stümpfen immer durch das neurale Bindegewebe hergestellt wird (schon am 6. Tage fand er eine Bindegewebsbrücke nach Exzision von 6—10 mm), dem erst sekundär die Nervenfasern folgen. Da sich nun bei der Verschließung der beiden Schnittflächen die Bindegewebsfasern zuerst wirr durcheinander legen und erst später in parallelen Zügen zur Peripherie resp. Zentrum wachsen, so finden wir im Verlauf der jungen Axonen das analoge Bild. Für die Wachstumsrichtung des Bindegewebes erscheint allerdings auch nach Bethe ein Neurotropismus die Ursache zu sein.

Schließlich sollen die Schwannschen Zellen nach Cajal zur Ernährung und damit zur Ermöglichung des Wachstums der Nervenfasern dienen, die in die Protoplasmahüllen eindringen.

In einem gewissen Gegensatz scheint uns diese Ansicht zu der von Cajal so scharf betonten Beobachtung zu stehen, daß die jungen Axonen am peripheren Ende des zentralen Stumpfes frei und ohne Beteiligung der Schwannschen Zellen auswachsen, und daß sie nach Erreichung des peripheren Stückes ebensowohl zwischen als in den dort gebildeten Bandfasern weiter wachsen.

Darnach könnte doch von einem Ermöglichen des Wachstums der jungen Axonen kaum die Rede sein. Ja, man wäre nicht einmal berechtigt zu sagen, daß die Protoplasmahüllen das Wachstum begünstigen, da nichts darüber bekannt ist, daß die zwischen den Bandfasern sich bildenden Nerven sich langsamer oder unvollkommener entwickeln, als die in denselben. Entweder ermöglichen die Schwannschen Zellen das Wachstum der Nervenfasern, dann sind sie aber schon zur Zeit ihrer ersten Bildung vorhanden und an diesem Prozeß beteiligt, und es kann von einem „freien" Auswachsen nicht die Rede sein, oder aber das Auswachsen ist wirklich ein „freies", dann wird man den Schwannschen Zellen eine wesentliche Bedeutung für diesen Vorgang nicht zuschreiben können.

Ich habe bei einer Anzahl von Fröschen, denen ca. 2 cm aus dem Ischiadicus exzidiert war, die zentralen Stümpfe auf ihre Regenerationserscheinungen hin untersucht, aber nicht in ganz frühen Stadien, weil ich glaubte, daß die Art des Auswachsens dieselbe sei auf der ganzen Strecke zwischen den beiden Stümpfen, wo also die Regeneration ohne Mitwirkung von Bandfasern des peripheren Stückes allein vom Zentrum aus vor sich gehen mußte. Da ich mit der Betheschen Fibrillenmethode in den jungen noch marklosen Fasern keine distinkten Fibrillen darstellen konnte, habe ich andre Farbstoffe versucht, und es ist mir schließlich mit folgender Methode, die auch die Fibrillen der Markfasern oft gut färbt, gelungen, auch hier deutliche Fibrillen darzustellen:

Fixierung in 0,25% Osmiumsäure 24 Stunden. Einbettung in Paraffin und Aufkleben der möglichst dünnen Schnitte. Färbung derselben $^1/_2$—4 Stunden in der feuchten Kammer mit Hämatoxelin nach Hansen. Ich habe die Färbung in der Weise ausgeführt, daß ich die Objektträger mit der Hämatoxelinlösung gleichmäßig bedeckte und dann in eine feuchte Kammer brachte. Die Zeit der Färbung hängt von dem Alter der Farblösung ab; je frischer die Lösung, desto schneller die Färbung (zu alte Lösungen geben leicht diffuse Färbung). Ein gut gefärbtes Präparat braucht nicht differenziert zu werden. Als Differenzierungsmittel kann bei Überfärbung sehr dünne Salzsäure-Alkohol-Lösung gebraucht werden.

Die Schwannschen Kerne und die Fibrillen nehmen eine dunkelviolette Färbung an, das interfibrilläre Plasma bleibt bei guten Präparaten fast ganz ungefärbt.

In den so behandelten Präparaten des zentralen Froschnervenstumpfes war immer deutlich zu sehen, daß die jungen Fasern nahe der Schnittfläche wirr durcheinander liefen und sich erst später zu parallelen Zügen anordneten. Je näher der Spitze zu, desto dünner wurden die Fasern. Schwannsche Zellen waren, soweit wir sehen konnten, bis an das äußerste Ende hin vorhanden. Bei mehreren Fröschen konnten wir in diesen noch von keiner Markscheide umgebenden Fasern deutliche Fibrillen beobachten, die den ganzen Innenraum derselben gleichmäßig ausfüllten. Diese Fibrillen waren jedoch nicht bis zum äußersten Ende der Fasern sichtbar. Die letzteren verjüngten

sich nach der Peripherie zu, und mit ihnen wurden auch die Fibrillen immer feiner ohne jedoch merklich an Zahl abzunehmen. Von einem plötzlichen Aufhören derselben war nichts zu sehen; vielmehr bekamen die Fasern allmählich ein immer homogeneres Aussehen, sodaß schließlich Fibrillen in ihnen gar nicht mehr zu erkennen waren. Soweit sie sichtbar waren, erschienen sie jedoch als kontinuierliche Fortsetzung der Fibrillen des zentralen Stumpfes. Eine kernhaltige Scheide umgab die Fasern in ihrer ganzen Ausdehnung.

Wenn nun das äußerste Ende der Fasern wirklich eine homogene Plasmamasse darstellt, wie es nach unsern Präparaten erscheint, dann hätten wir hier ganz den Bandfasern des isolierten peripheren Stückes analoge Gebilde vor uns, und die Annahme, daß sie hier wie dort durch Wucherung der Schwannschen Zellen entstehen, würde das wahrscheinlichste sein. Rein histologisch wird sich aber der Nachweis hierfür kaum bringen lassen, da wegen des Zusammenhangs mit dem Zentrum die Beteiligung der zentralen Zelle nicht auszuschließen ist.

Daß die Bildung der Fibrillen im Anschluß an die im zentralen Stumpf vorhandenen geschieht, müssen wir nach unsern Präparaten annehmen. Die Frage ist nur die, ob dieselben als Auswüchse vom Zentrum her oder als Differenzierung aus dem vorhandenen Plasma aufzufassen ist. Und auch hier möchten wir glauben, daß die Entscheidung darüber auf rein histologischem Wege unmöglich ist. Das Dünnerwerden der Fibrillen nach der Peripherie zu bis zu ihrem völligen Ver-

schwinden spricht aber nach unsrer Meinung sehr für die letztere Auffassung, denn bei einem Auswachsen würde man analog den Cajalschen Endkolben der Nervenfasern eher eine Verdickung der Fibrillen an ihrer Spitze erwarten.

Einen indirekten Beweis für die Beteiligung der Bandfasern an dem Aufbau der neuen Nervenfasern hat Bethe durch den Nachweis geliefert, daß die zentrale Ganglienzelle ohne Hülfe des peripheren Stumpfes, d. h. also durch reines auswachsen, bei proximalster Durchtrennung, nur in beschränktem Maße neue Fasern zu bilden vermag; während bei einfacher Durchtrennung, also bei Verbleiben des peripheren Stückes an Ort und Stelle, die Regeneration in derselben Weise vor sich geht, mag nun die Durchschneidung nahe dem Zentrum oder entfernt davon geschehen sein.

Wir kommen nun zur Markscheidenbildung.

In der älteren Literatur finden wir über diesen Gegenstand nur verhältnismäßig wenig Angaben. Hensen findet bei Beginn der Markscheidenbildung den jungen Nerven Markkugeln anhängen, aus denen sich dann weiter die Myelinscheiden bilden sollen. Ganz ähnlich beschreibt Boll das Auftreten von fettglänzenden Kügelchen zwischen den nackten Achsenzylindern im Zentralnervensystem, aus denen durch Konfluieren der Markmantel entsteht. Büngner sieht solche Myelinkugeln auch bei der Regeneration zwischen den Bandfasern und glaubt, daß sie aus den Marktrümmern der degenerierten Fasern entstanden sind und zum Aufbau der neuen Markscheiden verwandt werden.

Im Gegensatz zu diesem rein autogenen Entstehungsmodus machen eine Reihe von Autoren die Markbildung von der Anwesenheit von Zellen abhängig. Von den älteren ist vor allem Vignal für diese Ansicht eingetreten.

Nach ihm entwickelt sich das Myelin des Rückenmarkes in dem Protoplasma von Zellen, die die einzelnen Fasern umgeben. Am peripheren Nerven kommt nach ihm diese Fähigkeit dem Protoplasma der Schwannschen Zellen zu, nachdem es sich mit dem des Achsenzylinders vereinigt hat. Er nennt sie deshalb auch „cellules de revêtement“ und faßt den Vorgang als eine Sekretion auf. Zu einer ähnlichen Auffassung gelangt auch Wlassak auf Grund seiner eingehenden Untersuchung. Er sagt: „Der Ort an dem sich Myelin zuerst im embryonalen Zentralnervensystem nachweisen läßt, ist das Protoplasma der Spongioblasten. Im peripheren Nerven findet man Myelin zuerst in den Bindesubstanzzellen, die den Nerven umscheiden, und die nach den heutigen Anschauungen zu den Zellen der Schwannschen Scheide sich später umbilden.“

Wohl die neuste Arbeit in diesem Sinne stammt von Hardesty, der auf den markhaltigen Nervenfasern des Rückenmarks Zellen findet, ähnlich den Scheidenzellen der peripheren Nerven. Dieselben sind nach ihm zur Zeit der Markbildung am größten und wahrscheinlich an der Entwickelung des Myelingerüstes beteiligt.

Ich führe hier absichtlich auch die Beobachtungen über das Zentralnervensystem an, weil man ver-

schiedentlich argumentiert hat: Da im Rückenmark und Gehirn keine Zellen existieren, die das Mark bilden können, so ist es durchaus unwahrscheinlich, daß die Schwannschen Zellen für die peripheren Nerven diese Funktion haben.

Auch Kölliker, der mit Westphal, Ströbe und Gurwitsch den Schwannschen Zellen eine größere Bedeutung für die Markbildung abspricht, scheint in dem Fehlen von zelligen Elementen im Zentralnervensystem eine Stütze für seine Anschauung zu finden.

In seiner letzten Arbeit über „Die Entwickelung der Elemente des Nervensystems“ wiederholt er seine bereits 1886 ausgesprochene Ansicht über die Markscheidenbildung und sagt: „Ich betrachte die primitiven Nervenfasern als protoplasmatische Ausläufer von zentralen Ganglienzellen, in denen bald eine zentrale Faser von einem dünnen Protoplasmamantel sich scheidet. Im Lauf der Entwickelung werden diese beiden Teile dichter, wobei möglicherweise die Kerne der Schwannschen Scheide eine Rolle spielen, und unter dem Einfluß dieser Kerne wandelt sich dann die Protoplasmahülle durch Ablagerung von Fetten in das echte Nervenmark um. Die markhaltigen Fasern ohne Schwannsche Zellen im Zentralorgan lehren übrigens, daß die Bildung von Nervenmark für sich unabhängig von äußern Einwirkungen zustande kommen kann“. Ströbe glaubt, daß bei der Regeneration die Markscheide ein Attribut der jungen Nervenfaser von der frühsten Zeit ihres Auftretens ist, und da er für die Bildung dieser den Schwannschen Zellen jede

Bedeutung abspricht, so natürlich auch für die Entstehung des Markes.

Ebenfalls leugnet Gurwitsch jeglichen Einfluß der Schwannschen Zellen auf die Bildung des Markes, da er findet, daß in den ersten Entwickelungsstadien der Markscheiden, diese gar nicht in Berührung mit ersteren stehen, daß vielmehr die innige Apposition der Schwannschen Scheide an die Markscheide erst sekundär durch Dickenwachstum des Achsenzylinders und der Markscheide erfolgt.

In neuster Zeit hat die Entwickelung der Nervenscheiden eine sehr eingehende Untersuchung durch Kappers gefunden.

In betreff der Bildung der Schwannschen Scheide kommt er zu den gleichen Resultaten wie der vorige Autor, aber nicht in betreff der Markscheiden. Grade den Punkt, den Gurwitsch gegen den Einfluß der Schwannschen Scheide mit ihren Zellen auf die Markbildung ins Feld führt, kann er nicht bestätigen; vielmehr findet er dieselben von Anfang an in engstem Kontakt miteinander.

Demgemäß läßt er auch das Mark sich bilden von dem Protoplasma der Scheidenzellen unter Mitwirkung des Achsenzylinders.

Da ich bei meinen eigenen Untersuchungen über die Entwickelung der Markscheiden bei sich regenerierenden Nervenfasern zu ganz ähnlichen Resultaten gekommen bin wie dieser Autor, und daher glaube, daß in dieser Beziehung die Regeneration eine Wiederholung der ersten Genese ist, so habe ich im Vorstehenden auch

die übrigen herrschenden Anschauungen über die erste Entwickelung der Markscheiden kurz erwähnen zu müssen geglaubt.

Ich gehe jetzt zu meinen eigenen Beobachtungen über.

Die am meisten in die Augen fallende Erscheinung ist die diskontinuierliche Entstehung der Markscheidenbildung, welche ich immer wieder zu beobachten Gelegenheit hatte. Schon diese Tatsache scheint mir von großer Bedeutung zu sein.

Wäre nämlich ihre Bildung wirklich in dem Maße von der zentralen Ganglienzelle und von dem Achsenzylinder abhängig, wie von denjenigen angenommen wird, die den Schwannschen Zellen eine Bedeutung für ihre Entstehung nicht einräumen, so müßte doch unter der Voraussetzung, daß ein Gebilde immer da zuerst entsteht — natürlich unter sonst gleichen Verhältnissen — wo die Faktoren, die zu seiner Entstehung nötig sind, selbst am weitesten in ihrer Entwickelung vorgeschritten sind, die Markbildung analog der des Achsenzylinders, d. h. kontinuierlich vom Zentrum nach der Peripherie hin geschehen. Andererseits läßt aber unseres Erachtens die diskontinuierliche Bildung von vorneherein auf Bildungsfaktoren schließen, die unabhängig voneinander arbeiten können. Als solche kommen aber nur die Schwannschen Zellen in Betracht.

Auch die diskontinuierliche Entwickelung der Markscheiden zeigt noch verschiedene Formen. In einem Teil der Fälle sieht man Abschnittsweise die Nerven-

fasern in ihrem ganzen Umfang gleichmäßig grau und allmählich schwarz werden. In einem andern Teil dagegen treten an der Peripherie oft dicht nebeneinander perlenschnurartig ovale Felder auf, die aber von vorneherein die dunkle Farbe der vollkommen entwickelten Markscheide haben und ganz scharf konturiert sind. Zwischen diesen bestehen entweder schon von vorneherein oder entstehen sehr bald feine Anastomosen in Formen von tiefschwarzen Linien, die allmählich ebenso wie auch die ovalen Felder an Größe zunehmen und die Faser zu umwachsen scheinen.

In ganz ähnlicher Weise beschreibt auch Raimann eine solche Entstehung der Markscheiden bei der Regeneration, nur daß er angibt, die „Markstäbe", die durch Zusammenfließen der ovalen Felder entständen, bildeten sich in dem zentralen Teil der Faser und rückten erst sekundär an die Peripherie. Das trifft jedoch nicht für alle Fälle zu, denn ich habe öfter Bilder gesehen, wo solche Verbindungslinie zweier ovaler Felder von vorneherein der Schwannschen Scheide unmittelbar anlag. Meist ist jedoch die junge Markscheide noch von einer Plasmaschicht umgeben.

Bemerken will ich hier gleich, daß ich eine diskontinuierliche Markscheidenbildung immer nur da beobachtete, wo vorher Bandfasern existierten, d. h. im ganzen peripheren Stumpf und im zentralen, soweit letzterer nach der Durchschneidung ebenfalls degeneriert war, dagegen eine kontinuierliche auf der zwischen beiden Stümpfen liegenden Strecke.

Ob diese Beobachtung Allgemeingültigkeit hat, muß ich noch dahingestellt bleiben lassen, da von den untersuchten zentralen Froschstümpfen nur erst die ältesten einige Markfasern aufwiesen. Immerhin wäre auch diese Erscheinung unter den oben angeführten Gesichtspunkten wohl verständlich, da man sich vorstellen könnte, daß die Zellen an der auswachsenden Spitze als die jüngsten erst später fähig würden Mark zu bilden als die proximal von ihnen liegenden, während wir ja in den Bandfasern auf der ganzen Strecke völlig ausgebildete Zellen haben. Kappers gibt an, daß kurz vor dem ersten Auftreten des Markes die Nervenröhren von einem homogenen Plasma erfüllt seien, in welchem ein Achsenzylinder nicht zu erkennen sei. Dies trifft für meine Beobachtungen an zentralen Froschnervenstümpfen nicht zu. Ich konnte sowohl unmittelbar vor als auch beim ersten Sichtbarwerden der Markscheiden deutliche Fibrillen nachweisen.

Der Ort, wo das Mark an diesen ganz neu, also nicht in Bandfasern gebildeten Nervenfasern zuerst sichtbar wird, ist im Unterschied von letzteren immer die Schicht unmittelbar unter der die Faser von vorneherein umhüllenden Scheide, die wir als Schwannsche Scheide ansehen. Diese Schicht ist anfangs außerordentlich fein, und es sieht an gut fixierten Fasern so aus, als ob die Fibrillen den ganzen Innenraum, mit Ausnahme der Schwannschen Kerne, gleichmäßig ausfüllten. Daß hier aber tatsächlich noch eine feine Plasmaschicht sich befindet, erkennt man, wenn dieselbe an einzelnen Stellen gequollen ist, und dann

ganz ähnliche Bilder aufweist wie Markfasern in demselben Zustand.

Daß das Mark immer zuerst in der Nähe der Schwannschen Kerne sichtbar würde, wie das von einigen Autoren angegeben ist, haben wir nicht sehen können. Doch glauben wir, daß dies durchaus nicht gegen unsre Annahme von der Bildung des Markes durch die Schwannschen Zellen spricht, da ja das Plasma derselben vor der Markentwickelung über die ganze Faser gleichmäßig verteilt ist.

Dagegen scheint uns eine Tatsache nur auf Grund unsrer Anschauung erklärlich, nämlich die Rückbildung des Plasmas während der Markentwickelung, auf die schon von verschiedenen Seiten (Kappers, Bethe und andere) hingewiesen ist, und die wir durchaus bestätigen können.

Wir haben schon gesagt, daß in den Bandfasern die Markscheiden anfangs durch eine mehr oder weniger breite Schicht von Plasma von der Schwannschen Scheide getrennt ist. Bei der weiteren Ausbildung der Myelinscheide nun schwindet dieselbe immer mehr, bis schließlich beide Scheiden unmittelbar aneinander liegen. Daß dies nicht ein rein zeitliches Zusammentreffen ist, erhellt daraus, daß dieser Plasmaschwund erst sehr viel später eintritt, wenn es zu einer Markbildung nicht kommt, also nach unsrer Ansicht in dem dauernd vom Zentrum getrennten Stumpf, d. h. bei der schon erwähnten chronischen Degeneration. Auch die zur Zeit der Myelinbildung in dem Plasma auftretenden Markkugeln, die wir jedoch

nur selten beobachtet haben, würden durch unsre Annahme ihre gute Erklärung finden. Es ist als Grund gegen unsre Auffassung noch die Tatsache angeführt, daß es marklose Nerven mit Schwannschen Zellen gibt. Dagegen ist aber zu sagen, daß dieser vermeintliche Widerspruch in derselben Weise auch für die besteht, die dem Achsenzylinder die Fähigkeit der Markbildung zuschreiben. Mit demselben Recht aber, mit welchem man dann dem Achsenzylinder eine verschiedene Funktion zuschreibt, indem er einmal Markscheiden bildet, einmal keine, können wir dies auch bei den Schwannschen Zellen tun.

Will man aber überhaupt derartige Folgerungen zulassen, dann könnte man unsres Erachtens mit viel mehr Recht die Sache umkehren und sagen: da auch die marklosen Nerven des Sympathikus Schwannsche Zellen besitzen, und dieselben hier wahrscheinlich (nach den Untersuchungen von Kohn) auch an der Genese des Achsenzylinders beteiligt sind, so ist es wahrscheinlich, daß ihnen auch bei den Markfasern außer der Markbildung noch eine ähnliche Bedeutung zugeschrieben werden muß.

Wenn wir nun behaupten, daß die Markscheiden sich aus dem Plasma der Schwannschen Zellen bilden, so soll damit nicht der Einfluß des Achsenzylinders und damit der zentralen Ganglienzelle auf diesen Vorgang etwa im Sinne der funktionellen Markreifung geleugnet werden. Nur glauben wir nicht, daß die zentrale Zelle irgendwelches Material zu ihrem Aufbau liefert.

Ist nun unsre Anschauung von der Funktion der Schwannschen Zellen richtig, dann läßt sich daraus ohne weiteres das Verhalten der Bandfasern erklären; denn die von Bethe beobachtete akute Degeneration derselben ist dann prinzipiell derselbe Vorgang wie die Degeneration der markhaltigen Fasern, während die chronische Degeneration als Rückbildung von überflüssigem Aufbaumaterial nichts Unverständliches an sich hätte.'

Nachtrag.

Als ich eben diese Arbeit abgeschlossen hatte, kam mir die Neumannsche Arbeit: „Ältere und neuere Lehren über die Regeneration der Nerven" in die Hände. Ich kann hier nur noch konstatieren, daß ich im Vorliegenden in allen wesentlichen Punkten dieselben Ansichten vertreten habe, wie Neumann sie in dieser Schrift ausspricht.

Zusammenfassung.

1. Bandfasern können sich ohne jeden Einfluß des Zentralnervensystems aus den Schwannschen Zellen bilden.
2. Auf ihrer höchsten Entwickelungsstufe stellen sie protoplasmatische Fasern mit exzentrisch gelegenen Kernen dar. Manchmal kann man an ihnen eine periphere Zone von einer zentralen unterscheiden. (Axiales Bandfaserstadium von Bethe.)
3. Eine weitere Entwickelung der Bandfasern tritt bei erwachsenen Axolotln ohne Beteiligung des Zentralnervensystems nicht ein; vielmehr zeigt sich
4. eine chronische Degeneration, wenn die zentrale Verbindung ausbleibt, die sich in Dünnerwerden und schwererer Färbbarkeit der Fasern kundgibt.
5. Treten die Bandfasern mit dem Zentralnervensystem in Verbindung, so bilden sich aus ihnen Markfasern.
6. Die Fibrillen derselben bilden sich kontinuierlich im Anschluß an die zentralen Fasern.
7. Ob dies durch Differenzierung des Bandfaserplasmas geschieht, was das wahrscheinlichere ist, oder durch Auswachsen vom zentralen Stumpf her, ließ sich rein histologisch nicht entscheiden.

8. Die Markscheiden können kontinuierlich und diskontinuierlich entstehen.
9. Das Material zu ihrem Aufbau wird durch das Plasma der Schwannschen Zellen geliefert.
10. Seine Umwandlung in Mark geschieht unter einem zentralen Reiz.
11. Aus dem zentralen Stumpf bilden sich, wenn Bandfasern nicht vorhanden sind — also nach Exzision eines Nervenstückes — von einer kernhaltigen Scheide umgebene Fortsätze.
12. In diesen lassen sich mit Ausnahme ihrer äußersten Spitze Fibrillen nachweisen, die als kontinuierliche Fortsetzungen der im zentralen Stumpf vorhandenen erscheinen.
13. Welchen Anteil bei der Bildung der Fortsätze und der Fibrillen in ihnen die Schwannschen Zellen und die zentrale Ganglienzelle hat, ließ sich histologisch nicht entscheiden. (Wahrscheinlich werden die Fortsätze von den Schwannschen Zellen gebildet, und in ihnen differenzieren sich dann die Fibrillen).
14. Die Schwannschen Zellen sind demnach wesentlich an der Regeneration der peripheren Nerven beteiligt und als Neuroblasten aufzufassen.
15. Die Regeneration der peripheren Nerven stellt sich für uns also dar als eine Differenzierung des Protoplasmas der Schwannschen Zellen unter einem zentralen Reiz.

Literatur.

Barfurth, D., Zur Regeneration der Gewebe. Mit 3 Taf. Archiv f. mikr. Anat. 37. Bd. 1891. (Regeneration markhaltiger und markloser Nervenfasern bei Amphibien in den zentralen Stümpfen, p. 429.)

Barfurth, D., Regeneration und Involution. Ergebn. d. Anat. u. Entwicklungsgesch., Bd. 12 (1902), p. 444; Bd. 15 (1905), p. 471ff.; Bd. 16 (1906), p. 382ff. (Regeneration und autogene Regeneration der Nervenfasern.)

Barfurth, D., Diskussion zu den Vorträgen von O. Schultze und Koelliker auf der 18. Versammlung der Anat. Gesellschaft in Jena. Verhandlungen der Anat. Gesellschaft. Anat. Anzeiger, Ergänzungsheft zu Bd. 25, 1904.

Barfurth, D., Die Regeneration peripherer Nerven. Mit 2 Abb. Verhandlungen der Anat. Gesellschaft auf der 19. Versammlung in Genf 1905. Anat. Anzeiger, Ergänzungsheft zu Bd. 27, 1905.

Bethe, A., Allgemeine Anatomie und Physiologie des Nervensystems. Mit 95 Abbild. u. 2 Taf. Leipzig 1903.

Bethe, A., Neue Versuche über die Regeneration der Nervenfasern. Mit 7 Taf. Pflügers Archiv, 116. Bd. 1907. p. 385—476.

Bethe, A., Zur Frage von der autogenen Regeneration. Neurol. Centralbl., Jahrg. 22, 1903, Nr. 2, p. 60—62.

Boll, Die Histologie und Histogenese des nervösen Centralorgans. Archiv für Psychiatrie, Bd. 31, 1864.

Braus, H., Experimentelle Beiträge zur Frage nach der Entwickelung peripherer Nerven. Mit 15 Abbild. Anat. Anz., Bd. 26 (1905), Nr. 17 u. 18.

Büngner, v., Über die Degenerations- und Regenerationsvorgänge an Nerven nach Verletzungen. Zieglers Beiträge, Bd. 10, 1891.

Cajal, R. J., Mécanisme de la régéneration des Nerfs. Compt. rend. Soc. biol. l. 59 (1905), Nr. 32, p. 420—422. Referat von Schiefferdecker in Jahresber. über Fortschritte der Anat. u. Entwickelungsgesch. Bd. 11, Abt. I, Jahrg. 1906.

Cajal, S. R. J., Critiques de la théorie de l'autorégénération des Nervs. Compt. rend. Soc. biol. T. 59 (1905), Nr. 32, p. 422 bis 423. Nach d. Schiefferdeckerschen Ref. Jahresber. d. Anat. von Schwalbe. Bd. 11, Abt. I, Jahrg. 1906.

Cajal, R. J., Mecanismo de la regeneración de los nervios. Trab. lab. de invest. biol. Univ. Madrid. T. 4 Fasc. 3. (1905), p. 119 bis 210, 29 Filf. Refer. von Schiefferdecker. Jahresber. über Fortschritte d. Anat. u. Entwickelungsgesch., Bd. 11, Abt. I, Jahrg. 1906.

Cajal, R. J., Die histologischen Beweise der Neuronentheorie von His und Forel. Anat. Anzeiger 1907. Bd. 30, H. 5/6.

Froriep, Diskussion zu den Vorträgen von Schultze und Koelliker auf der 18. Versammlung der Anat. Gesellschaft in Jena. Anat. Anz., Ergänzungsheft zu Bd. 25, 1994.

Gurwitsch, A., Die Histogenese der Schwannschen Scheide. Mit 1 Tafel. Arch. für Anat. u. Physiol. 1900, p. 86.

Harrison, R. G., Neue Versuche und Beobachtungen über die Entwickelung der peripheren Nerven der Wirbeltiere. Sitzungsbericht der Niederrhein. Gesellsch. für Natur- und Heilkunde zu Bonn, 1904.

Hardesty, J., On the occurence of sheath cells and the nature of the axone sheaths in the central nervous system. Amer. Journ. Anat. Vol. 4. Nr. 3. p. 329 – 354. 8 Fig. Referat von Schiefferdecker. Jahresbericht für Fortschritte der Anat. u. Entwicklg., Bd. 11, Absch. I, Jahrg. 1906.

Kappers, C. U. A., Recherches sur le développement des gaînes dans le tube nerveux. Mit 1 Taf. u. 1 Fig. im Text. Petrus Camper, Dl. 2, Aufl. 2, p. 223—268. Referat von Schiefferdecker. Jahresbericht über die Fortschritte der Anat. und Entwicklungsgesch., Bd. 9, Abt. 1, Jahrg. 1904, p. 354.

Koelliker, A., Die Entwickelung der Elemente des Nervensystems. Mit 4 Taf. und 12 Fig. Zeitschr. für wissenschaftliche Zool. Bd. 72, 1905.

v. Koelliker, A., Über die Entwickelung der Nervenfasern. Kurzer Bericht über einen vor der Anat. Gesellschaft in Jena am 19. April 1904 gehaltenen Vortrag. Anat. Anz., Bd. 25, 1904, Nr. 1.

Kohn, A, Über die Entwickelung des peripheren Nervensystems. Vortrag, gehalten auf dem internat. Anat.-Kongreß in Genf, 1905.

Kohn, A., Ganglienzelle und Nervenfaser. Münch. Med. Woche 1906.

Kohn, A., Über die Entwickelung des sympathischen Nervensystems der Säugetiere. Archiv für mikr. Anat. 70. Bd. 1907.

Kranson, Zur Frage der Regeneration der peripheren Nerven. Anat. Anz. Bd. 28. H. 17—18.

Langley and Anderson, Observations out the Regeneration of Nerves Filves. Journal of Physiol., Vol. 29, 1903.

Langley and Anderson, On autogenie Regeneration in the Nerves of the limbs. Journal of Physiol., Vol. 31, Nr. 5, 1904.

Lapinsky, M., Über Degeneration und Regeneration peripherer Nerven. Virchows Arch. Bd. 181, H. 3 (1905), S. 452—508. 1 Taf.

Lugaro, E. Una prova decisiva nella questione della regenerazione dei nervi. XII. Congr. soc. freniatr. ital. Genova 18. bis 22. Okt. 1904. Riv. Patol. nerv. e ment, p. 550. Referat im Jahresbericht über Fortschr. in der Anat. u. Entwicklgsch., Bd. 10, Abschn. I, 1905.

Lugaro, E., Zur Frage der autogenen Regeneration der Nervenfasern. Neurol. Zentralbl., Jahrg. 24 (1905), Nr. 24, S. 1143 bis 1144.

Lugaro, E., Zur Frage der autogenen Regeneration der Nervenfasern. Neurol. Centralbl. 1905, Nr. 24.

Margulièes, Über die Vorgänge in einem dauernd von seinem Zentrum losgelösten Stumpf eines peripheren Nerven. 77. Vers. deutsch. Naturf. u. Ärzte, Meran 24—30. Sept. 1905. Refer. von Schiefferdecker in Schwalbes Jahresbericht für Anat. Bd. 11, Absch. I, 1905.

Marinesco e Minea, La Loi de Waller et la régénérescence autogène Rev. Stüntelor Med. Bucarest, 1905.

Marinesco, G., Sur la reparation des neurofibrilles après la section du nerf hypoglosse. Rev. neurol. 1905, Nr. 1, p. 5—16. 14 Fig. Referat im Jahresbericht über Fortschritte der Anat. und Entwicklungsg. Bd. 11, Absch. I, 1905.

Marinesco, G., et Minea, J., Précocité des phénomènes de régénérescence des nerfs après leur section. C. R. Soc. Biol. Paris. 10. Nov. 1906. Referat im Centralbl. für norm. Anat. u. Mikroscop.

Modena, G., Die Degeneration und Regeneration des peripheren Nerven nach Läsion desselben. Arb. neurol. Inst. Wien. Univ. Bd. 12, S. 243—281. Referat im Jahresbericht über Fortschritte in d. Anat. u. Entwicklgsch. Bd. 11, Absch. I, 1905.

Mönckeberg und Bethe, Die Degeneration der markhaltigen Nervenfasern der Wirbeltiere unter hauptsächlicher Berücksichtigung des Verhaltens der Primitivfibrillen. Mit 2 Taf. Archiv für mikrosk. Anat. u. Entwickelungsgesch., Bd. 54, Jahrg. 1899. p. 135.

Mott, F. W., Halliburton, W. D., and Edmunds, A., Regeneration of Nerves (Preliminary Communication) Journ. Physiol. Vol. 31, Nr. 2, 1904. Proc. Physiol. Soc., March 19, 1904. Referat im Jahresbericht über Fortschritte in der Anat. und Entwickelungsgesch. Bd. 10, Absch. I, 1905.

Münzer, E., Das Wallersche Gesetz, die Neuronenlehre und die autogene Regeneration der Nervenfaser. Mit 2 Tafeln. Zeitschrift für Heilkunde, Bd. 27, Jahrg. 1906. H. VIII.

Münzer, E., Gibt es eine autogene Regeneration der Nervenfasern? 77. Vers. deutsch. Naturf. u. Ärzte. Meran, 24—30. Sept. 1905.

Neumann, Über Degeneration und Regeneration zerquetschter Nerven. Schultzes Archiv, Bd. 18.

Neumann, E., Ältere und neuere Lehren über die Regeneration des Nerven. Virchows Archiv für path. Anat. und Physiolog. und für klin. Medizin, Bd. 189, 1907.

Perroncito, A., Sulla questione della rigenerazione autogena della fibre nervose. Nota prev. Boll. soc. med.-chirurg. Pavia 1905, Nr. 4. Referat im Jahresbericht über Fortschritte in der Anat. und Entwickelungsgesch., Bd. 11, Abschn. I, 1906.

Perroncito, A., La rigenerazione delle Fibre nervose. Boll. soc. med.-chir. Pavia, 3. Nov. 1905. Referat im Jahresbericht über Fortschritte in der Anat. und Entwickelungsgesch., Bd. 11, Absch. 1, 1906.

Pflüger, E., Über den elementaren Bau des Nervensystems. Mit 36 Fig. Bonn 1906.

Poscharisky, Über die histologischen Vorgängen an peripherischen Nerven nach Kontinuitätstrennung. Zieglers Beitr., Bd. 41, 1907.

Raimann, E., Beitrag zur Kenntnis der Markscheidenregeneration in peripheren Nerven. Jahrb. Psych. u. Neurol., Bd. 26, S. 311. Referat im Jahresbericht über Fortschritte in der Anat. und Entwickelungsgeschichte.

Rubin, R., Versuche über die Beziehungen des Nervensystems zur Regeneration bei Amphibien. Mit 1 Taf. u. 8 Fig. Inauguraldissertation Leipzig 1903.

Schiefferdecker, P., Neurone und Neuronenbahnen. Mit 30 Abb. Leipzig 1906.

Schütte, O., Die Degeneration und Regeneration peripherer Nerven nach Verletzungen. Zentralblatt für allgemeine Pathologie 1904, p. 41.

Schultze, O., Über die Entwickelung des peripheren Nervensystems. Verhandlungen der Anat. Gesellschaft auf der 18. Versammlung in Jena. Ergänzungsheft zum 25. Bd. 1904 des Anat. Anzeigers.

Schultze, O., Nachtrag zu meinem auf der Anatomenversammlung in Jena gehaltenen Vortrag über die Entwickelung des peripheren Nervensystems. Anat. Anzeiger, Bd. 25 (1904), Nr. 5 u. 6, p. 131.

Schultze, O., Weiteres zur Entwickelung der peripheren Nerven mit Berücksichtigung der Regenerationsfrage nach Nervenverletzungen. Mit 10 Textfig. Würzburg 1905.

Ströbe, H., Experimentelle Untersuchungen über Degeneration und Regeneration peripherer Nerven nach Verletzungen. Mit 2 Tafeln. Zieglers Beiträge zur pathol. Anat. Bd. 13, 1893, pag. 160.

Wieting, Zur Frage der Regeneration der peripherischen Nerven. Zieglers Beiträge, Bd. 23, 1898.

Wlassak, Die Herkunft des Myelins. Archiv für Entwicklungsmechanik, Bd. 6, 1898.

Wolff, G., Die physiol. Grundlage der Lehre von den Degenerationserscheinungen. Archiv für pathol. Anat. und Physiol. und für klin. Medizin, Bd. 169. Jahrg. 1902.

Am Schlusse ist es mir eine angenehme Pflicht, Herrn Professor Barfurth an dieser Stelle für die Anregung zu dieser Arbeit sowie das Interesse und die mannigfache Hülfe, die er mir hat zuteil werden lassen, ebenso wie für die Überlassung des Materials meinen besten Dank auszusprechen.

Lebenslauf.

Verfasser dieser Arbeit, Friedrich Karl Walter, wurde am 20. Februar 1881 zu Grüssow als Sohn des Pastors Karl Walter und seiner Ehefrau Elisabeth geb. Klingenberg geboren. Er bekennt sich zur evangelisch-lutherischen Konfession. Bis zu seinem 14. Lebensjahr wurde er zu Hause unterrichtet. Von da an besuchte er das Warener Gymnasium, wo er Michaelis 1901 das Abiturientenexamen bestand. Darauf bezog er die Universität Rostock, um Medizin zu studieren. Im Winter-Semester 1902/03 und Sommer-Semester 1903 studierte er in Leipzig und kehrte im darauffolgenden Semester nach Rostock zurück, wo er im März 1904 die ärztliche Vorprüfung und im Anfang des Winter-Semesters 1906/07 die ärztliche Prüfung bestand.

Während seiner Studienzeit hörte er die Vorlesungen folgender Herren Professoren: Beckmann, Flechsig, His, Hering, Held und Siegfried in Leipzig. Barfurth, Brüning, Büttner, Ehrich, Falkenberg, Henrici, Kobert, Körner, Kühn, Langendorff, Matthiessen, Martius, Müller, Peters, Pfeiffer, Reinke, Ricker, Seeliger, Schatz, Schuchardt, Thierfelder und Wolters in Rostock.